



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

***O tromboembolismo venoso na contraceção oral
combinada: uma revisão da literatura***

Artigo de revisão

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Luís Jorge Fonseca Maia de Sampaio Morais

Orientado por: Dr. Joaquim Nunes

2015/2016

Resumo

Desde o início dos anos 60 do século XX, os contraceptivos orais combinados (COC) são utilizados no mundo inteiro de forma a prevenir a gravidez não desejada e as respetivas consequências. Desde então, está documentado cientificamente a sua relação com o tromboembolismo venoso (TEV), que se mantém atualmente como o efeito adverso mais importante da contraceção hormonal. Ao longo dos anos, vários grupos de investigação tentaram estudar este risco trombótico com as diferentes formulações, e associações entre os COC e os restantes fatores de risco do TEV, como a idade avançada, excesso de peso ou obesidade e a presença de trombofilia documentada. Foi feita uma pesquisa sistemática da base de dados do *PubMed* e outras revistas para todos os artigos relevantes publicados, em inglês, desde 2009 que incluíam COC de segunda, terceira e quarta geração, tendo sido selecionados os considerados relevantes para o objectivo final do trabalho.

Palavras chave: tromboembolismo venoso, contraceção oral combinada, contraceptivos orais combinados, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar.

Abstract

Since the early 60's of the twentieth century, combined oral contraceptives (COC) are used worldwide in order to prevent unwanted pregnancy and its consequences. Since then, it is scientifically documented their relation with venous thromboembolism (VTE), which stands today as the most important adverse effect of hormonal contraception. Over the years, several research groups have attempted to study this thrombotic risk with the different formulations and the associations between COC and the other risk factors of VTE, like advanced age, overweight or obesity and the presence of thrombophilia. A systematic search was made using the *PubMed* database and other journals for all relevant articles published in English since 2009 that included second, third and fourth-generation COC, having been selected the relevant ones to the ultimate goal of this paper.

Keywords: venous thromboembolism, combined oral contraception, combined oral contraceptives, deep venous thrombosis, pulmonary embolism.

Índice

1 – Introdução	p.04
2 – Material e métodos	p.06
3 – Resultados e Discussão	p.07
3.1 – Epidemiologia	p.07
3.2 – Contracetivos orais combinados	p.07
3.2.1 – Tempo de utilização de COC	p.10
3.2.2 – Efeitos trombóticos dos COC	p.10
3.2.2.1 – Doses de estrogénios	p.11
3.2.2.2 – Tipo de prostagénio	p.12
3.2.2.3 – Alterações homeostáticas durante a utilização de CO	p.13.
3.3 – Outros fatores de risco de TEV	p.15
3.3.1 – Idade	p.15
3.3.2 – Excesso de peso e obesidade	p.16
3.3.3 – Trombofilias	p.17
3.4 – Recomendações às populações em risco	p.18
3.5 – Recorrência	p.19
3.6 – Conhecimento do paciente sobre o risco de TEV associado aos COC	p.19
4 – Conclusão	p.21
5 – Agradecimentos	p.23
6 – Bibliografia	p.24

1 – Introdução

Desde o início dos anos 60 do século XX, “a pílula” é utilizada no mundo inteiro de forma a prevenir a gravidez não desejada e as respectivas consequências.¹ Desde então, está documentado cientificamente a relação da contraceção hormonal combinada (CHC) com o risco de doença cardiovascular.² Novas formulações, orais e não orais (transdérmicas e vaginais) têm sido estudadas recentemente para avaliação do risco trombótico.

No final do séc. XX, mais de 100 milhões de mulheres no mundo todo recorriam a métodos contraceptivos hormonais, das quais 93 milhões utilizavam contraceptivos orais combinados (COC), segundo a OMS.³ Em 2013, a UNDP (*United Nations Development Programme*)⁴ relatou que 9% das mulheres entre os 15 e 49 anos recorrem a COC. Globalmente, os COC são a segunda forma de contraceção reversível mais utilizada e têm a distribuição geográfica mais abrangente de todos os métodos modernos.¹ A contraceção ideal tem de ser eficaz e de uso simples, de forma a corresponder às preferências da mulher ou do casal, e impor um risco mínimo para a saúde.

O risco vascular potencialmente relacionado com a utilização de contraceção hormonal, que inclui o tromboembolismo venoso (TEV) e os raros eventos arteriais (especialmente AVC), é o foco atual das atenções devido ao progressivo aumento da prevalência de fatores de risco vasculares entre as mulheres.⁵

O TEV inclui a trombose venosa profunda (TVP) pélvica ou do membro inferior, e a complicação, a embolia pulmonar (EP). É uma doença multifatorial complexa que envolve a interação entre fatores de risco de trombose hereditários e adquiridos (obesidade, pós-cirúrgico, neoplasia, imobilização prolongada, tabaco), destacando-se no sexo feminino os hormonais, como a gravidez e a terapêutica hormonal. O TEV está associado a uma elevada taxa de recorrência e a sobrevida reduzida.⁶ Não é uma doença comum antes da menopausa e sabe-se que a incidência aumenta com a idade.⁷ Estudos recentes reportam que a incidência em mulheres jovens tem aumentado nos últimos 10 anos, atingindo atualmente uma incidência anual de 4 casos por 10000 jovens em idade fértil², o que pode estar relacionado com um aumento dos fatores de risco trombótico. Na subpopulação que inclui mulheres sob contraceção hormonal oral, a incidência anual de TEV aumenta, e é próxima de 7 casos por 10000 pessoas, sendo 10 vezes mais prevalente que os eventos arteriais.² Estes números indicam um

risco absoluto baixo, mesmo para utilizadores de COC. Contudo, ao serem largamente utilizados, são responsáveis por um importante número, se não a maioria, de todas as trombozes venosas em mulheres jovens.

2 – Material e métodos

Na base de dados do *PubMed* e em coleções de revistas/periódicos electrónicos da *b-on*, foram pesquisados artigos com as seguintes palavras-chave: "*hormonal contraception/contraceptives*" ou "*oral contraception/contraceptives*" e "*venous thromboembolism*" ou "*venous thrombosis*". De toda a bibliografia publicada desde 2009, os artigos considerados relevantes foram revistos, tendo sido seleccionados pelo valor estatístico e pertinência face ao objetivo deste trabalho. Foram excluídos artigos não escritos em inglês. A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais identificados através da revisão de referencias bibliográficas de publicações seleccionadas. Foram utilizadas revisões sistemáticas e metanálises, ensaios clínicos controlados e aleatorizados, estudos prospectivos controlados e não controlados, estudos retrospectivos e estudos observacionais publicados, dando prioridade aos trabalhos de maior relevância científica.

3 – Resultados e Discussão

3.1 – Epidemiologia

Ao longo dos anos, alguns estudos foram desenvolvidos de forma a determinar o risco relativo de TEV em utilizadores de COC, em comparação com não utilizadores. Na base destes estudos está um, conduzido por uma equipa da OMS, em 1998 ³, que concluiu que os utilizadores de COC têm um risco de TEV três a seis vezes mais elevado que as não utilizadoras. *M. Gourbil et al.* ⁸, num estudo que decorreu em 2012 em 30 hospitais franceses, com 2966 mulheres entre os 15 e 40 anos, internadas por embolia pulmonar, trombose cerebral venosa, AVC isquémico ou enfarte do miocárdio, reportaram que 27,1% dos casos identificados tinham sido expostos a COC, dos quais 56,3% corresponderam a eventos tromboembolíticos venosos. Este estudo avaliou ainda os fatores de risco venosos e arteriais, concluindo que a proporção de casos não associados a quaisquer fatores de risco foi maior para mulheres sob contraceção oral combinada de terceira e quarta, do que primeira e segunda geração.

3.2 – Contracetivos orais combinados

Atualmente, as mulheres dispõem de diferentes métodos de contraceção hormonal: os combinados de estrogénio-prostagénio e os de prostagénio isolado, disponíveis em formulações orais e não-orais, com variadas doses hormonais.

Os primeiros COC consistiam numa dose alta diária de estrogénios sintéticos (entre 150-100 µg de etinilestradiol (EE) ou mestranol) combinados com altas doses de um prostagénio androgénico como a noretisterona ⁹. Devido a relatos do aumento do risco de doença CV, as formulações dos COC têm sido alteradas ao longo dos últimos 50 anos. Os COC modernos contêm 15-30 µg de EE ¹⁰, ou outras doses de estradiol natural (E2), combinados com prostagénios de nova geração, com atividade prostagénica mais forte e menos efeitos andrógenos como acne, hirsutismo e efeitos no metabolismo lipídico ².

Os COC são classificados em diferentes gerações de acordo com o tipo de prostagénio a que é associado o estrogénio. Os contracetivos de primeira geração,

contendo acetato de noretisterona, linestrenol (molécula atualmente fora do mercado), diacetato de etinodiol ou noretinodrel não são utilizados. Os COC disponíveis atualmente são de segunda e terceira geração: os de segunda geração contêm norgestrel ou levonorgestrel e, desde o início da década de 1980, três grandes novos prostagénios (norgestimato, desogestrel e gestodeno) compreendem os contraceptivos de terceira geração. A drospirenona, um antagonista da aldosterona, e o acetato de ciproterona são moléculas que apresentam um elevado efeito anti-androgénico e são classificados como contraceptivos de nova geração ^{1,2} (quarta geração para alguns autores ¹¹ - tabela 1).

*Tabela 1: Gerações de prostagénios.*¹²

1ª Geração	2ª Geração	3ª Geração	4ª Geração
Noretisterona (ou noretindrona)	Levonorgestrel	Desogestrel	Ciproterona
Linestrenol	Norgestrel	Gestodeno	Drospirenona
Diacetato de etinodiol		Norgestimato	Cloromadinona
			Dienogest

Desde o início da comercialização dos COC, a dose de EE tem diminuído, com o objetivo de reduzir o risco de eventos vasculares, em especial de TEV.⁵ Atualmente, o estrogénio usado em todos os COC é EE (tabela 1), exceto em dois produtos: o primeiro, disponível desde 2009, contém entre 1 e 3 mg de valerato de estradiol (EV)⁵, apresentando uma dosagem mais dinâmica de esteróides muito semelhante às hormonas sexuais, pois a dose de estrogénio vai diminuindo ao longo do ciclo enquanto a dosagem do prostagénio vai aumentando ¹²; e o segundo, no mercado desde 2011, contém 1,5mg de 17β-estradiol (E). A descoberta de novos prostagénios conduziu a uma gradual diminuição da dose de EE.⁵

Tabela 2: COC com EE comercializados atualmente em Portugal (exemplos) ^{10, 13},

Nome comercial	Composição
COC monofásicos	
<i>Marvelon®</i>	Desogestrel + EE (150 µg + 20µg)
<i>Mercilon®, Novynette®</i>	Desogestrel + EE (150 µg + 30 µg)
<i>Microgeste® e Minesse®</i>	Gestodeno + EE (60 µg + 15µg)
<i>Minigeste®, Estinette®, Harmonet®</i>	Gestodeno + EE (75 µg + 20µg)
<i>Gynera®, Minulet®, Effiplen®</i>	Gestodeno + EE (75 µg + 30µg)
<i>Miranova®</i>	Levonorgestrel + EE (100 µg + 20µg)
<i>Microginon®</i>	Levonorgestrel + EE (150 µg + 30µg)
<i>Belara®, Libeli®</i>	Cloromadinona + EE (2000 µg + 30µg)
<i>Valette®, Denille®</i>	Dinogest + EE (2000 µg + 30µg)
<i>Yasmin®</i>	Drospirenona + EE (3000 µg + 30µg)
<i>Yasminelle®, Yaz®</i>	Drospirenona + EE (3000 µg + 20µg)
COC bifásicos	
<i>Gracial®</i>	Desogestrel (25/125 µg) + EE (40/30µg)
COC trifásicos	
<i>Tri-gynera®, Tri-Minulet®</i>	Gestodeno (50/70/100 µg) + EE (30/40/30µg)
<i>Tri-Nordiol®</i>	Levonorgestrel (50/75/125 µg + EE (30/40/30µg)
CO constituídos apenas por progestagénios	
<i>Cerazette®</i>	Desogestrel 75 µg
CO antiandrogénicos	
<i>Diane35®</i>	Acetato de ciproterona / EE (2000 µg / 35µg)

Em França, onde aproximadamente 4,3 milhões de mulheres são diariamente expostas a COC (*i.e.* por volta de 30% da população de mulheres francesas em idade fértil), ocorreu um aumento, em 2009, do uso de contraceptivos orais de terceira e quarta geração, em detrimento dos de primeira e segunda, correspondendo a metade dos utilizadores em 2011. Num estudo epidemiológico de coorte que decorreu neste país¹⁴, entre 2001 e 2011, registou-se um número médio anual de eventos tromboembólicos atribuídos à utilização de contraceptivos orais de 2529, tendo sido 31% associados a contraceptivos de primeira e segunda geração e 69% a contraceptivos de terceira e quarta geração.

3.2.1 – Tempo de utilização de COC

*Martinelli et al.*¹⁵, num estudo retrospectivo, avaliaram 1907 mulheres em idade fértil, das quais 909 estavam sob contraceptivos hormonais (entre os quais COC, tendo sido os de terceira geração os mais utilizados) entre 1994 e 2014. Tendo em conta a idade, o período de utilização dos COC e outros fatores de risco trombótico como o IMC e a presença de trombofilias, foi possível determinar o risco de TEV nesta população. Em comparação com as não utilizadoras, as mulheres que tiveram um evento trombótico no primeiro ano de contraceção, apresentaram um risco superior de TEV (tabela 3), não tendo os resultados variado significativamente após o ajuste com o IMC e a presença de trombofilias. O mesmo estudo concluiu ainda que esta diferença do risco trombótico no primeiro ano de utilização, em mulheres que usaram pela primeira vez contraceptivos, foi superior em idades ≤ 30 anos. No entanto, em mulheres com > 30 anos, o período de utilização não influenciou o risco.

Tabela 3: Relação entre o risco de TEV e o tempo de utilização de contraceptivos hormonais.¹⁵

Tempo de utilização	OR (IC 95%)
Não utilizadoras	1
≤ 1 ano	9.0 (6.9–12.2)
1-5 anos	6.5 (4.8–8.7)
≥ 5 anos	5.9 (4.4–8.1)

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança

3.2.2 – Efeitos trombóticos dos COC

Atualmente não existe evidência que a terapêutica com prostagénios isolados está associada a um aumento do risco trombótico. De facto, os efeitos protrombóticos dos COC estão sobretudo relacionados com a exposição e a dose dos estrogénios, enquanto que os prostagénios parecem reverter estes efeitos dos estrogénios,¹⁶ havendo também diferenças no risco de TEV quando comparados diferentes prostagénios.

3.2.2.1 – Doses de estrogénios

Foram realizados vários estudos que incidiram nas doses diárias hormonais dos estrogénios, tendo sido demonstrado que a redução das doses diárias de EE de 100 para 50 µg, e de 50 para 30 µg resulta numa diminuição importante do risco trombótico.²

Através de estudos de coorte foi possível avaliar o risco dos diferentes grupos de COC. Ao comprar COC fásicos, ou seja, com alterações na concentração de EE ao longo do ciclo, com monofásicos de 30 µg de EE (com o mesmo prostagénio e na mesma concentração), *Lidegaard et al.*¹⁷ mostraram que os contraceptivos fásicos conferem um ligeiro, mas não significativo, aumento do risco de TEV, o que pode ser explicado devido à concentração total ligeiramente superior de estrogénio do primeiro grupo. O mesmo estudo concluiu que COC com desogestrel ou gestodeno, combinados com 20 µg EE, implicaram um risco relativo de TEV 23% e 17% mais baixo, respetivamente, quando comparados com COC com o mesmo prostagénio e 30 µg de EE. No entanto, esta diminuição do risco de TEV não se verificou ao reduzir a concentração de EE de 30 µg para 20 µg nos COC com drospirenona.

Devido às diferenças observadas no risco trombótico induzido por formulações contendo a mesma dose de estrogénio mas diferentes prostagénios, considera-se que o efeito trombótico destes contraceptivos não é estritamente dependente da dose de estrogénio, mas sim da “*estrogenicidade total*”. Esta variável aumenta de acordo com o aumento da dose de estrogênio, mas diminui com o aumento da atividade antiestrogénica do prostagénio. Prostagénios de terceira geração, assim como a drospirenona e o acetato de ciproterona, possuem uma atividade antiestrogénica mais fraca do que o levonorgestrel e, portanto são menos potentes a compensar os efeitos protrombóticos de estrogénio. Assim, COC com prostagénios de terceira geração (desogestrel ou gestodeno), drospirenona ou acetato de ciproterona têm uma maior “*estrogenicidade total*”, em comparação com os de segunda geração, o que pode explicar o risco trombótico mais elevado destas formulações.¹¹

3.2.2.2 – Tipo de prostagénio

O risco trombótico também varia com o tipo de prostagénio combinado com EE: ao comparar com formulações de segunda geração a doses idênticas de EE, *Gourdy et al.* documentaram que o risco de TEV é maior com prostagénios de terceira geração, assim como com prostagénios de nova geração, como o acetato de ciproterona e drospirenona (tabela 4).⁵

Tabela 4: Risco relativo de TEV observado no primeiro ano de contraceção com 30 a 40 µg de EE combinado com diferentes prostagénios.⁵

Prostagénio	Risco relativo (IC 95%)
Levonorgestrel	1.91 (1.31-2.79)
Norgestimato	3.37 (2.38-4.76)
Gestodeno	4.38 (3.65-5.24)
Desogestrel	5.58 (4.13-7.55)
Acetato de Ciproterona	6.68 (4.50-9.94)
Drospirenona	7.90 (5.65-11.0)
Sem COC	1

IC, intervalo de confiança

Foi feita análise da população dinamarquesa¹⁷ com mulheres entre os 14 e 49 anos de idade sem história de doença trombótica, que foram seguidas entre 2001 e 2009, sob COC com a mesma dose de estrogénio, contendo como prostagénio desogestrel, gestodeno, acetato de ciproterona ou drospirenona. Estas associações conferiram o mesmo risco relativo de TEV, um risco que é cerca de 2 vezes superior aos COC com a mesma dose de estrogénio combinado com levonorgestrel (segunda geração).

*Gronich et al.*¹⁸, num estudo de coorte de base populacional, concluíram que o uso de COC contendo drospirenona (de destacada importância atualmente devido à crescente utilização) estava associado a um risco aumentado de TVP e EP, mas não de trombose arterial, quando comparados com COC de terceira geração (risco relativo 1,43, IC 95% 1,15-1,78) e de segunda geração (risco relativo 1,65, IC 95% 1,02-2,65). Fatores de risco independentes de TEV da drospirenona incluíram a idade, obesidade e história de cancro, o que pode condicionar a utilização deste prostagénio. Num estudo posterior, *Bird et al.*¹⁹ puseram em questão se o risco trombótico associado à drospirenona se alteraria com a dosagem de EE, obtendo um resultado

paradoxal: o risco de TEV foi superior em composições da mesma concentração de drospirenona associada a 20 µg de EE quando comparadas com 30 µg de EE. Uma revisão da literatura atual ²⁰ tentou esclarecer este possível risco trombótico superior com COC contendo drospirenona, em comparação com outros COC. Os resultados indicam que a literatura disponível não é suficiente para responder à questão, já que os estudos retrospectivos sugeriram um risco aumentado, enquanto que os estudos prospectivos não mostraram diferença estatisticamente significativa. Os autores concluem que qualquer alteração no risco absoluto com a drospirenona terá baixo valor absoluto, não havendo evidência científica que apoie a prescrição de outros COC em detrimento dos contendo drospirenona.

3.2.2.3 – Alterações homeostáticas durante a utilização de CO

Os avanços diagnósticos das trombooses permitiram interpretar as relações entre os múltiplos efeitos dos COC nos parâmetros homeostáticos e o consequente risco de TEV. A evidência indica que os COC aumentam os níveis plasmáticos de fibrinogénio, da protrombina, e dos fatores de coagulação VII VIII e X; e diminuem moderadamente os níveis de fator V.¹¹

Franchi et al. ²¹, avaliaram o efeito de fatores de risco de TEV conhecidos (sexo, idade, menopausa e hormonoterapia) sobre os valores plasmáticos destes anticoagulantes naturais, numa população saudável. No que se refere à subpopulação de jovens saudáveis em idade fértil, utilizadores de COC (não especificados) tinham valores plasmáticos inferiores de antitrombina (AT) quando comparados com não utilizadores, apenas em idades jovens (-6,13 UI/dL, IC 95%: -12.2 - -0.04, p=0.045, aos 25 anos), aumentando ao longo da vida (-1,26 UI/dL, IC 95%: -7.35 - 4.83, p=0.585, aos 45 anos). Também os níveis plasmáticos de proteína S (PS) são inferiores não mulheres não medicadas com COC, sem um termo de interação estatisticamente significativo entre a idade e a COC. Por outro lado, os valores plasmáticos de proteína C (PC) foram superiores em utilizadores de COC, quando comparado com não-utilizadores, em todas as idades, mas mais marcado com o avançar da idade: 8,84 UI/dL, IC 95%: -4.08 - 21.76 aos 25 anos e 17,21 UI/dL IC95%: 4.29-30.13 aos 45 anos. Face ao risco trombótico, estes valores aumentados de PC podem ser parcialmente explicados pelos níveis elevados dos inibidores major

da PC, *i.e.* o inibidor proteína C, α 1-antitripsina (α 1-antiprotease) e α 2-macroglobulina¹¹.

Paralelamente, *Bucciarelli et al.*²² concluíram que níveis *borderline* baixos de AT, PC e PS em indivíduos sem trombofilias diagnosticadas estavam associados a um aumento de 2 vezes do risco de TEV.

Além deste efeito inibidor, um outro fenômeno interessante relacionado com o sistema proteína C foi observado em utilizadoras de COC: apesar de apresentarem valores superiores de PC, estas doentes eram mais resistentes ao efeito anticoagulante da PC ativada que o grupo controlo. Esta sensibilidade plasmática à PC ativada é influenciada por alguns fatores de coagulação e proteínas anticoagulantes que apresentam níveis plasmáticos consideravelmente diminuídos em utilizadores de COC, nomeadamente a protrombina, a PS e o TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*). No entanto, as alterações a nível da protrombina parecem não ter muita influência na resistência à PC ativada, nem no risco de TEV nos utilizadores de COC. Um dos estudos descritos indica uma resistência ao efeito da PC ativada mais marcada nos utilizadores de COC de terceira geração, quando comparados com os de segunda geração, explicado por níveis de PS mais baixos em utilizadores deste tipo de contraceptivos¹¹. A proteína S ao ser um cofator não enzimático da PC ativada na inativação dos fatores Va e VIIIa, aumenta significativamente a atividade anticoagulante desta. Isto explica o mecanismo que leva a que níveis baixos de PS afetem a função do sistema PC e consequentemente aumentem a produção de trombina, na presença de PC ativada²³.

*Hackeng et al.*²⁴ sugerem que o TFPI possa favorecer a função anticoagulante do sistema da PC, portanto a diminuição da função do TFPI aumenta o potencial pró-coagulante do plasma e, por conseguinte, a geração de trombina não é eficazmente controlada pelo sistema da PC. Ainda, a inibição inadequada do fator Xa pelo TFPI pode aumentar o nível de fator Xa, e, como este protege o fator Va contra a inativação pela PC ativada, o aumento da concentração plasmática do fator Xa também pode contribuir para o desenvolvimento da resistência a PC ativada. Como o TFPI e a PS atuam em estreita coordenação para regular negativamente a produção de trombina no plasma, tanto na presença como na ausência da PC ativada, níveis baixos de ambas as proteínas podem desta forma causar trombose.

Estão documentadas alterações da atividade fibrinolítica (diminuição da concentração e ativação do inibidor do ativador do plasmonogénio PAI-1, e aumento

dos níveis plasmáticos de ativador tecidual do plasminogénio (tPA) e plasmonogénio), no entanto devido à falta de evidência clínica trombótica não serão discutidas nesta revisão ¹¹.

Estes efeitos na coagulação tendem a potenciar o efeito das trombofilias hereditárias ²⁵, o que levanta a questão de se fazer ou não o rastreio para trombofilias antes de prescrever alguma contraceção hormonal.

Em 1999 foi desenvolvido um modelo multicausal de trombose de forma a incorporar as interações entre os fatores de risco genéticos e adquiridos de TEV ²⁶. De acordo com este modelo, os COC provocam alterações na coagulação que favorecem o estado protrombótico induzido pelas alterações genéticas pré-existentes. Estes efeitos sinérgicos dos fatores de risco genéticos e adquiridos causam um considerável aumento do potencial trombótico, que pode originar um episódio trombótico. Isto pode explicar a elevada taxa de TEV durante o primeiro ano de contraceção, já que mulheres com defeitos genéticos ou outros fatores de risco, ao iniciarem COC vão sofrer um primeiro episódio trombótico durante este período, acabando por abandonar este método hormonal. ²⁷

3.3 – Outros fatores de risco de TEV

Existem vários fatores de risco de TEV conhecidos não-modificáveis ou modificáveis, incluindo a idade avançada, a predisposição genética, obesidade e tabagismo, e é importante ajustar estes fatores ao fazer comparações entre COC. ²⁰

3.3.1 – Idade

A idade avançada é um forte fator de risco de eventos protrombóticos associados ao uso de COC. Segundo um estudo de coorte feito na população dinamarquesa ²⁸, o risco trombótico entre os 15 e 19 anos foi de 1,84/10,000 mulheres por ano, tendo sido três vezes superior em idades entre 45 e 49 anos (6,59/10,000) (tabela 5). Esta diferença pode ser explicada em primeiro plano pela maior prevalência de alguns fatores de risco de TEV na população mais velha. Além disso, a reduzida e retardada geração de trombina no plasma das crianças e a inibição aumentada da trombina pela alfa-2-macroglobulina pode também contribuir para esta diferença ²⁹. Um outro estudo de coorte já referido (França, 2000-2011) ¹⁴, calculou que 31% dos

utilizadores acima dos 35 anos contribuíram para 46% dos casos de TEV atribuídos ao uso de COC, apontando esta idade como um fator de risco em utilizadoras de COC.

Todavia, é importante reconhecer a elevada frequência do uso de COC pela população mais jovem, pois, além de proporcionar uma contraceção eficaz, estes agentes desempenham um papel no tratamento de outras condições comuns na adolescência, como as irregularidades menstruais, dismenorreia, síndrome pré-menstrual, acne, etc. Os grandes estudos populacionais apontam para que os eventos tromboembólicos venosos relacionados com COC em pessoas com menos de 20 anos sejam 5,9 a 9,6% de todos os eventos relacionados com COC ³⁰. Um estudo recente ³¹ feito numa instituição pediátrica concluiu que a maioria dos doentes com TEV ligado a COC tinha múltiplos fatores de risco, sendo a obesidade o mais prevalente.

Tabela 5: Incidência de eventos tromboembólicos venosos nas diferentes faixas etárias. ²⁸

Idade	Taxa por 10 000 mulheres/ano
15-19	1,84
20-24	2,98
25-29	3,60
30-34	3,77
35-39	4,21
40-44	5,25
45-49	6,59

3.3.2 – Excesso de peso e obesidade

Está descrito que os COC afectam o metabolismo da glicose, comprometem a secreção de insulina e elevam os níveis de colesterol e de triglicérideos. No entanto, as formulações atuais tem um impacto clínico mais baixo nestes parâmetros.³² A sociedade europeia de contraceção, numa revisão de 2014 ³² expôs que o risco de TEV em mulheres com excesso de peso ou obesidade aumenta 2-3 vezes em comparação com aquelas com um peso ideal, sendo consistente com outros estudos posteriores.³³

Em 2003, *Abdollahi et al.* ³⁴, num estudo caso-controlo em que foram avaliadas 382 doentes com excesso de peso ($IMC \geq 25$ e < 30 kg/m²) ou obesidade sob COC,

obtiveram um risco 10 vezes maior de TEV em comparação com o grupo sem contraceção (Tabela 6), o que confirma este efeito trombótico sinérgico da COC e obesidade.

Tabela 6: Risco relativo de TEV nas diferentes categorias de IMC. ³⁴

IMC	OR (sem COC)	OR (com COC)
<25	1,0	4,6
≥25 e <30	0,9	10,2
≥30	1,5	9,8

OR, odds ratio; IMC, índice de massa corporal

3.3.3 – Trombofilias

Trombofilias são fatores hereditários ou não hereditários associados a um aumento do risco trombótico. O TEV pode ser classificado como provocado (secundário, como acontece na contraceção hormonal) ou não provocado (idiopática, como no cancro ou trombofilia), dependendo da presença ou ausência de fatores de risco associados ³⁵. O tratamento standard do TEV inclui a anticoagulação a curto prazo para o primeiro episódio provocado, mas pacientes com episódios recorrentes ou não provocados ou fatores de risco para recorrência podem beneficiar de anticoagulação a longo prazo.

Só foram descritas recentemente algumas condições hereditárias que aumentam o risco trombótico em utilizadores de contraceptivos hormonais. Os fatores de risco genéticos de TEV considerados *major* são as deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S e são encontrados em menos de 1% da população, aumentando o risco trombótico entre 5 a 10 vezes. Já os fatores de risco moderado, como o fator V Leiden e protrombina G20210A são condições mais prevalentes e com um risco relativo considerável (2-5 vezes superior), mas a maioria dos portadores não desenvolverá trombose. Existem ainda algumas condições *minor*, como variantes do fibrinogénio, fator XIII e fator XI, que aumentam o risco trombótico entre 1 a 1,5 vezes ³⁶. Estes fatores de risco hereditários estão geralmente associados a alterações nos níveis plasmáticos das proteínas anticoagulantes e fatores de coagulação.

Um estudo já referido ¹⁵, constatou que este efeito trombótico sinérgico entre o uso de COC e a presença de anomalias da coagulação foi ligeiramente mais marcado no

primeiro ano de uso COC e particularmente em mulheres que os utilizavam pela primeira vez, mas permaneceu elevado nos anos seguintes.

*Compagni et al.*³⁷, num estudo que compreendeu a clínica de 250 ginecologistas italianos, pretenderam avaliar a pertinência de fazer um rastreio genético (fator V de Leiden e protrombina G20210A) em populações sob risco elevado de TEV (nomeadamente, mulheres com antecedentes familiares ou um episódio pessoal anterior). O estudo concluiu que, de momento, testar todas as mulheres sob risco de TEV com uma bateria de testes genéticos e bioquímicos para trombofilias, antes de prescrever um COC (a prática mais comum entre os ginecologistas italianos) não seria custo-efetivo.

3.4 – Recomendações às populações em risco

Foram desenvolvidas umas recomendações pela OMS em 2009³⁸ para orientar os clínicos face a mulheres que desejem fazer contraceção hormonal, mas tenham algum fator de risco. Assim, mulheres com antecedentes pessoais de doença tromboembólica ou trombofilias biológicas documentadas, têm contraindicação para COC. Igualmente, caso haja história familiar de TEV num parente de primeiro grau em <60 anos, existe uma contraindicação relativa para terapia com COC. História pessoal de trombose venosa superficial (TVS) não é contraindicação para COC⁵, apesar de ter sido demonstrado recentemente que existe um risco relativo de 43,0% (IC 15,5-119,3) nestes casos.³⁹

Apesar do rastreio de rotina das trombofilias não ser recomendado⁴⁰, a menos que haja história familiar de TEV num parente de primeiro grau em < 60 anos³⁸, um número crescente de doentes nas ultimas décadas têm sido diagnosticadas desta forma de qualquer tipo de trombofilia, demonstrando perante os clínicos vontade de estarem sob contraceptivos apesar do risco conhecido.⁴¹ Neste caso, as recomendações de primeira-linha são um método de contraceção hormonal com um prostagénio isolado³⁸, no entanto são necessários mais estudos sobre a segurança deste método neste grupo de indivíduos⁴¹.

No que diz respeito ao excesso de peso e obesidade, estes não são contraindicações para COC. No entanto, deve ser dado a conhecer a estas mulheres o seu risco trombótico, e deverão ser informadas acerca do risco adicional de estar sob este

método contraceptivo, tendo presente que podem ser utilizados se outros métodos mais seguros (contracetivos de um prostagénio isolado, por exemplo) não forem aceites.³²

3.5 – Recorrência

Em mulheres que sofram um episódio de trombose venosa sob efeito de COC, um risco transitório é removido no evento agudo. *Doma et al.*⁴² concluíram que esta hipercoagulabilidade persiste algum tempo após o episódio trombótico, não estando relacionada na maioria das pacientes com a presença de alguma trombofilia (os autores admitem no entanto que pode haver limitações na pesquisa de trombofilias).

A duração da terapêutica anticoagulante após o primeiro episódio de TEV permanece controversa, sendo importante estudar o risco absoluto de recorrência e os fatores de risco da doença. A taxa de recorrência dos episódios de TEV associados ao uso de COC após o fim da terapêutica anticoagulante, foi estimada por *Vaillant-Roussel et al.*⁴³ em 5,1% após um ano e 14,5% nos 5 anos seguintes, tendo sido associados a uso continuado de COC, síndrome fofolípídico e deficiências de alguns fatores trombofílicos (PC ou fator II, mas não de PS ou fator V). Por outro lado, *Le Moigne et al.*⁴⁴ determinaram que as mulheres jovens com um primeiro episódio de TEV ligado à contraceção oral combinada, depois da descontinuação da terapêutica anticoagulante, estão sob um baixo risco de recorrência. Os autores não detetaram diferença significativa na incidência de recorrência de TEV entre utilizadoras de COC e não-utilizadoras, sugerindo que a terapêutica anticoagulante prolongada é justificada, exceto se existirem fatores de risco persistentes.

3.6 – Conhecimento do doente sobre o risco de TEV associado aos COC

Informar o doente do risco de TEV faz parte da clinica médica e é um elemento importante na decisão clínica. Em 2002, *Berry et al.*⁴⁵, num estudo empírico (com atuais utilizadores, antigos utilizadores e não-utilizadores), testaram o conhecimento e a compreensão das bulas do risco absoluto e relativo de TEV na utilização de COC. Os resultados mostraram que menos de 12% das mulheres (com ensino superior) compreendeu plenamente os níveis absolutos de risco dos COC, sendo o risco relativo mal compreendido, com menos do que 40% dos participantes com entendimento completo, e 20% mostrando nenhuma compreensão. Mais recentemente, *Machado et*

al. ⁴⁶ concluíram que o grau de preocupação destas mulheres em relação a este risco de TEV mudava consoante o modelo de apresentação do risco: a maioria das mulheres (67,9%) mostrava-se preocupada quando o risco era apresentado sob a forma de risco relativo; no entanto não havia grande impacto quando o risco lhes era apresentado sob a forma de risco absoluto ou atribuível.

4 – Conclusão

O TEV permanece como o efeito adverso principal de qualquer terapêutica hormonal de contraceção, sendo muito superior ao risco arterial. Contudo, os benefícios dos contraceptivos orais sobrepõem os efeitos adversos trombóticos. Apesar dos sintomas de TEV se sobreporem aos de muitas outras doenças e poderem ser vagos no episódio agudo, devido aos números crescentes de utilização de COC, os médicos prescritores precisam de manter um índice de suspeição alto de TEV para mulheres que usam COC, e de estarem informados de forma a fazerem a escolha correta face ao perfil de cada doente.

O risco de TEV associado aos COC está sobretudo relacionado com a exposição a estrogénios exógenos, enquanto os prostagénios parecem reverter este efeito. Assim, ao longo dos anos foi demonstrado que reduzir a dose de EE leva a uma diminuição significativa do risco trombótico, tendo as formulações atuais 15 a 30 µg de EE. O risco de TEV varia também com os diferentes prostagénios, tendo sido superior, em vários estudos, nas formulações de quarta e terceira geração, quando comparadas às de segunda geração. Estudos recentes que incidiram num possível risco aumentado da drospirenona em comparação a outros prostagénio, não tendo sido esclarecedores. Concluiu-se ainda que este risco aumentado de TEV foi superior no primeiro ano de contraceção.

Vários grupos de investigação dedicaram-se às alterações patológicas a curto e longo prazo da utilização dos COC. De uma forma geral, relatou-se o aumento de algumas moléculas com características protrombóticas, como alguns fatores de coagulação, e a diminuição de outras com ação anticoagulante, como a PS e AT; paradoxalmente existe um aumento da PC. No entanto, os níveis plasmáticos diminuídos de PS e TFPI, que são ambos considerados fator de risco major de TEV, são possivelmente responsáveis pelo aumento da resistência da PC ativada durante contraceção hormonal e podem explicar o risco elevado de trombose em utilizadores. Ainda, estes efeitos na coagulação tendem a potenciar o efeito de trombofilias hereditárias.

Entre as mulheres que desenvolvem TEV, muitas têm fatores de risco trombótico adicionais, como predisposições genéticas para trombose ou fatores de risco adquiridos (idade avançada, excesso de peso ou obesidade, malignidade, tabagismo,

etc.). Assim, é importante ajustar estes fatores ao fazer comparações entre COC. Estudos recentes apontam para que mulheres acima dos 35 anos tenham um risco de TEV aumentado em comparação às restantes faixas etárias. No que toca a doentes com um IMC elevado ($IMC \geq 25$), a evidência recente aponta para um risco aumentado 2 a 3 vezes em comparação com aquelas com um IMC ideal ($18 \leq IMC < 25$).

A presença de trombofilias hereditárias tem impacto sobre o risco de TEV relacionada com os COC, no entanto, o rastreio genético e bioquímico antes da prescrição de contraceptivos mostrou não ser custo-efetivo para a população em geral e deve ser direcionado apenas para as populações de alto risco.

Uma série de recomendações para a correta prescrição de COC foram propostas pela OMS em 2009, não tendo sido abrangidos todos os pontos apresentados neste trabalho.

Em conclusão, a escolha do COC deve ser feita sempre em conjunto com o doente, tendo como base critérios de elegibilidade médica adequadas. Não existem atualmente evidências científica que apoiem a escolha de um COC em detrimento de outro, tendo em conta apenas o seu perfil de segurança trombótico.²⁰ Este trabalho concluiu ainda que o efeito sinérgico de alguns fatores de risco e os efeitos protrombóticos dos COC devem ser tidos em conta pelo médico prescriptor para ponderação do risco trombótico acrescido nestas doentes.

5 – Agradecimentos:

Obrigado ao Dr. Joaquim Nunes, por ter sido o meu tutor e mentor durante este trabalho e me ter permitido desenvolver esta paixão pela especialidade, e à clínica de obstetrícia e ginecologia por esta oportunidade.

Obrigado à Faculté de Medicine Paris-Sud, por ter sido uma casa emprestada neste último ano e me ter providenciado uma grande parte da bibliografia utilizada neste trabalho.

Obrigado à FMUL, por ter sido um ponto de partida há seis anos atrás e ser hoje um ponto de embarque.

Agradeço ainda à minha família e amigos, pelo apoio e ajuda durante o ano em que trabalhei neste projeto.

6 – Bibliografia

1. Dragoman M V. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology The combined oral contraceptive pill- recent developments , risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(6):825-834. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003.
2. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):25-34. doi:10.1016/j.beem.2012.11.002.
3. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO scientific group. WHO Tech Rep Ser 1998;877:1-89.
4. Division, United Nations Population; World Contraceptive Patterns. 2013:11-12.
5. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, Fredenrich A, Gompel A, Lamiche-Lorenzini F, Moreau C, Plu-Bureau G, Vambergue A, Vergès B K V. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders - guidelines of the french society of endocrinology. 2012:469-487.
6. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6.
7. Oeger E. & for the EPI-GETBO Stud Group. Incidence of Venous Thromboembolism : A Community-based Study in Western France. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-660.
8. Gourbil M, Grandvuillemin A, Beyens MN, et al. Thromboembolic Events in Women Exposed to Hormonal Contraception or Cyproterone Acetate in 2012: A Cross-Sectional Observational Study in 30 French Public Hospitals. *Drug Saf*. 2014;(37):269-282. doi:10.1007/s40264-014-0149-8.
9. Liao P, Dollin J. Half a century of the oral contraceptive pill: historical review and view to the future. *Can Fam Physician*. 2012;58(12):757-760. <http://www.cfp.ca/content/58/12/e757.full>.
10. Infarmed. *Prontuário Terapêutico*.; 2013.
11. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous

- Thromboembolism. *Thromb Res*. 2010;126(1):5-11.
doi:10.1016/j.thromres.2010.01.045.
12. Andreia Filipa dos Santos Esteves. Noções e Dinâmica da Utilização dos Contraceptivos Orais. *Diss para obtenção do Grau Mestre em Ciências Farm Univ DA BEIRA Inter Ciências da Saúde*. 2011.
 13. Contracep E. Boletim Farmácia Prática - especial contracepção oral. 2010.
 14. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in france. *PLoS One*. 2014;9(4):e93792.
doi:10.1371/journal.pone.0093792.
 15. Martinelli I, Maino A, Abbattista M, et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism . A case-control study. *Thromb Res J*. 2016;141:153-157.
 16. Morten P, Høibraaten E, Løken A, Dahm A. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. *Thromb Res J*. 2009;123:70-73.
 17. Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study , 2001-9. *BMJ*. 2011;343:1-15.
doi:10.1136/bmj.d6423.
 18. Naomi Gronich MD, Idit Lavi MSc GRMP. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183(18):4-7. doi:10.1503/cmaj.111614.
 19. Bird S., Delaney JAC, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG. Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: Is there a risk difference by dosage of ethinyl-estradiol? *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1059-1068.
doi:10.1111/jth.12224.
 20. Bateson D, Butcher BE, Donovan C, et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive : A systematic review and meta-analysis. *R Aust Coll Gen Pract*. 2016;45(1).
 21. Franchi F, Biguzzi E, Martinelli I, et al. Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status. *Thromb Res*. 2013;132(2):e152-e157. doi:10.1016/j.thromres.2013.07.003.
 22. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F. Low borderline plasma levels of antithrombin , protein C and protein S are risk

- factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10(May):1783-1791. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04858.x.
23. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GAF, et al. Effects of Protein S and Factor Xa on Peptide Bond Cleavages during Inactivation of Factor Va and Factor Va R506Q by Activated Protein C *. *J Biol Chem.* 1995;270(46):27852-27858.
 24. Hackeng TM, Maurissen LF, Castoldi E et al. Regulation of TFPI function by protein S. *J Thromb Haemost.* 2009;7((Suppl 1)):165-168. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03363.x.
 25. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):319-332. doi:10.1016/j.beha.2012.07.006.
 26. Rosendaal F. Venous thrombosis : a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-1173.
 27. Jacqueline Conard. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives.pdf. *Hum Reprod Update.* 1999;5(6):672-680.
 28. Lidegaard, Løkkegaard, Svendsen A. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism : national follow-up study. *BMJ.* 2009;339(2890). doi:10.1136/bmj.b2890.
 29. Samková A, Lejhancová K, Hak J, Lukes A. Venous thromboembolism in adolescents. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2012;55(2):78-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979828>.
 30. O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in adolescents. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(212):66-71. doi:10.1055/s-0033-1363469.
 31. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(3):186-188. doi:10.1016/j.jpag.2013.02.009.
 32. Merki-feld GS, Skouby S, Serfaty D, Lech M, Bitzer J. European Society of Contraception Statement on Contraception in Obese Women. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2015;20:19-28. doi:10.3109/13625187.2014.960561.
 33. Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res.* 2015;137:11-16. doi:10.1016/j.thromres.2015.11.038.
 34. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity : risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use.

- Thromb Haemost.* 2003;89:493-498.
35. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism : Mechanisms , Treatment , Venous Thromboembolism Risk Factors for Recurrence. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2009;29:298-311. doi:10.1161/ATVBAHA.108.182428.
 36. Rosendaal FR RP. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:301-304. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
 37. Compagni A, Melegaro A, Tarricone R. Genetic screening for the predisposition to venous thromboembolism: a cost-utility analysis of clinical practice in the Italian health care system. *Value Health.* 2013;16(6):909-921. doi:10.1016/j.jval.2013.05.003.
 38. Medical eligibility criteria for contraceptive use. *WHO.* 2015;fifth edit.
 39. Roach REJ, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood.* 2013;122(26):4264-4269. doi:10.1182/blood-2013-07-518159.
 40. Masuda EM, Lee RW, Okazaki IJ, Benyamini P, Kistner RL. Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively. *J Vasc Surg.* 2015;8(Table II):228-235.
 41. Maxwell WD, Jacob M, Spiryda LB, Bennett CL. Selection of contraceptive therapy for patients with thrombophilia: A review of the evidence. *J Women's Heal.* 2014;23(4):318-326. doi:10.1089/jwh.2013.4479.
 42. Anžej Doma S, Vučnik M, Božič Mijovski M, Peternel P, Stegnar M. Enhanced thrombin generation in women with a history of oral contraception-related venous thrombosis. *Thromb Res.* 2013;132(5):621-626. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.006.
 43. Vaillant-roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Philippe P, Ruivard M. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with. *Contraception.* 2011;84(5):e23-e30. doi:10.1016/j.contraception.2011.06.008.
 44. Le Moigne E, Delluc A, Tromeur C, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism among young women after a first event while exposed to combined oral contraception versus not exposed to: A cohort study. *Thromb Res.* 2013;132(1):51-55. doi:10.1016/j.thromres.2013.05.028.
 45. Berry DC, Raynor DK, Knapp P, Bersellini E. Official warnings on

- thromboembolism risk with oral contraceptives fail to inform users adequately.
Contraception. 2002;66:305-307.
46. Machado RB, Morimoto M, Santana N, Arruda LF, Bernardes CR, de Souza IM. Effect of information on the perception of users and prospective users of combined oral contraceptives regarding the risk of venous thromboembolism.
Gynecol Endocrinol. 2014;3590(October):1-4.
doi:10.3109/09513590.2014.947568.